



TITLE:

# 経気道免疫法による肺の後天性自働免疫獲得に関する実験的研究 (I)

AUTHOR(S):

辻井, 敏

---

CITATION:

辻井, 敏. 経気道免疫法による肺の後天性自働免疫獲得に関する実験的研究 (I). 日本外科宝函 1954, 23(1): 58-76

ISSUE DATE:

1954-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206060>

RIGHT:

# 経気道免疫法による肺の後天性自働免疫獲得に 関する実験的研究 (I)\*

京都帝国大学医学部外科学教室第2講座 (青柳安誠教授 指導)

豊岡病院長 医学博士 辻 井 敏

〔原稿受附 昭和19年1月6日〕

第1報 健常モルモット諸臓器及び血液は先天的に抗結核菌抗体(増容素)を保有するか

## 緒 言

嚮に教室苅坂直彦博士は大腸菌に関して肺の後天性免疫を獲得せしめんが為には免疫元を直接経気道的に肺に接種す可きことを提唱したが、我々は今回結核菌に対しても果して斯る免疫法が有効であるか否かを吟味し、更に従来その目的の為に人間に対して世一般に行われて居る免疫法即ち主として免疫元の皮下注射法が、如何なる程度の効力を有するものであるかを実験に亘さんとするものである。

皮下、皮内何れの注射でも免疫元は結局空静脈内へ注ぐが故に本研究にては皮下、皮内と区別せずに免疫元の空(頸)静脈内注射を行った。

抑々初期肺結核症は結核菌の全身感染に於ける部分的の現われに非ずして、主として経気道感染に因る肺臓自身内に原発竈を有する限局性感染疾患であるから、之に対する免疫学的予防乃至治療に向つては、先づ肺臓それ自身に充結核菌免疫性を充進せしむることが合理的である。

本教室に於ても既に今牧、荒木(千里)、福富、西尾、藤原、市川、小嶋(以上肺内注射法)\*\*及び苅坂(経気管注入法)、\*\*博士等の肺臓免疫に関する諸業績があるが、嚮に1920年(大正9年) Besredka の経気道的免疫に関する基礎的研究発表があつて以来、東西相踵いで該方面の研究論文が多数に出た。併し肺の局所性免疫と全身性免疫(即ち血行性免疫)との関係に就て論じたものは至つて尠く、殊に此際に於ける肝、脾及び

骨髓の態度を併せ吟味したものは絶無と言つてよい。

此の意味で我々は経気道的対結核菌免疫法を施行した際の局所性、詳しく言えば其の側の肺の免疫(即ち組織細胞免疫)と全身性免疫(即ち血清免疫)と、特に抗体産生に与ること大なりと言われて居る肝、脾及び骨髓との関係を吟味した。此の際後天性獲得免疫程度を知る為には教室先人の業績に倣つて既往反応に依つた。

烏瀧名菴教授は1915年(大正4年)免疫現象の新解釈法中の一節に於て一度一定の異種蛋白質を摂取、消化し得たる広義喰細胞(其の主なるものは網状織内皮細胞系)又はその後継者は、後日同様の異種蛋白質の侵入するに会すれば、否らざるものより迅速に消化し去るの特性を有し、その結果抗体は局所性及び全身性に急速に且つ多量に産生せらるゝと述べられた。

又 H. Conradi 及び R. Bieling は1916年に至つて以前に腸チフス菌の予防接種を受けたりし個体が、後日腸チフス菌以外の非特殊性細菌感染に遇いたる際、抗腸チフス菌凝集素が大量に血中に産生せらるゝの事実を以後血清の既往反応(Anamnestic Serumreaction)と呼ばんことを提唱した。

その後、弘重充博士は此既往反応は同名菌に因つて一層顯著に発現するものであることを立証し、H. Conradi 及び R. Bieling の原提案を敷衍して同名既往反応と異名既往反応なる二つの概念を分立せしむることの必要なるを主張した。

而して教室小津茂、弘重充、草島史良、永井亮二、

\* 本論文要旨は、昭和17年11月8日第55回近畿外科学会、同年同月29日京大結核研究会第8回講演会及び昭和18年4月5日第21回日本結核病学会総会席上に於て述べられた。

又本研究に対しては文部省科学研究費の補助を受けた。謹みて謝意を表する。

\*\*肺内及び気道内抗原接種の創始的諸実験に就ては、下記の成書に記載がある。

- (1) P. Römer: Tuberculosevaccin. Kraus-Levaditi's Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung. Ergänzungsband. 1, S. 334. 1911.
- (2) M. Ficker: Methoden der aktiven Immunisierung ..... Kolle-Wassermann (-Kraus-Uhlenbuth)'s Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, Bd. II, Hft. 1, 2. Aufl. S. 135. 1913. (3. Aufl. S. 84. 1929)

山田評吉、鳥瀧高城博士等によれば、或個体に免疫的前処置を施した時に、之に続発して約1週間前後に最大値として血中に現れる抗体は、其の個体が既に免疫操作直前に保有して居た免疫程度が新たに接種された免疫元によつて誘発顕現せられたものに過ぎないのであつて、決して免疫的前処置それ自身によつて獲得せられたる後天性自動免疫程度を示現するものではない。故に之を暫定的抗体(Provisorische Antikörper)と命名し(裕氏、日本外科宝函、17, 1, 46, 昭15)、此の暫定的抗体が2~3ヶ月乃至それ以上を経過して、殆ど全く血中から消退し去つて正常抗体値に復した時期に、改めて細菌感染を模擬して一定量の同名の病原物 *Materia morbi* (=菌体又は其の毒物)を血中へ輸送するとき、此の免疫個体は同名既往反応を惹起して、対照健康個体に比して、時間的に迅速且つ量的強大に抗体を血中に動員する能力を発揮し、此の血中へ動員せられた抗体こそは免疫的前処置に帰因する後天性獲得免疫程度と先天性免疫程度との総和を標徴するものであつて、之を動員抗体(*Mobilisierte Antikörper*)と名付けた(裕氏論文同上)。即ち

動員抗体量 = 暫定的抗体量 + 後天性獲得免疫体量

∴ 後天性獲得免疫体量 = 動員抗体量 - 暫定的抗体量  
として数量的に表現し得るもので、従つて又動員抗体量が暫定的抗体量よりも大なる間は後天性獲得免疫効果の持続期間であるとも言ひ得て、諸種の異なる免疫元乃至は免疫方法に因る後天性獲得免疫程度の比較、判定には必ず此の方式に従つて行わる可きことを特に永井亮二、山田評吉、鳥瀧高城諸博士が詳論した所である。

又吾々は抗体産生の指標としては増容反応を用ひ。即ち1917年(大正6年)鳥瀧名誉教授は自ら考案せられた沈澱計によつて、例えば腸チフス菌(細胞性抗原)が同名の抗血清(抗体溶液)と同一基液の中で互に作用する時は、凝集反応又は沈澱反応とは全く無関係に、該菌体容積は一定度増加するの事実に認め、之を“Eine gewisse Volumenzunahme der agglutinierten Zellen, die wir mittels des Präzipitometers nachweisen konnten...”\*と記載せられ、翌1918年斯の事実を増容反応(*Volumination*)と名付けらるると共に、更に研究を進められ、1919年に至つてその結果が発表された。

続いて普通大腸菌(鳥瀧、野扒)、酸膿葡萄球菌(松倉)、脾脱疽菌(野扒)、結核菌(野扒)、コレラ弧菌(上田)、淋菌(中野)及び赤痢菌(藤本)に就て詳細な研究発表があり、此の新血清学的反応(増容反応)は凝集反応乃至は沈澱反応とは全く無関係に発現し、而も厳正なる菌種族特異性を有することが立証された。而して此の反応を発現せしむる抗体を増容素(*Voluminin*)と称するのである。

更に増容反応イムベジン現象に就ては、日高、福岡及び鬼東博士等の業績があり、又結核菌増容反応を指標としては今牧、庄山、河田、裕、高安、福富、藤原及び市川博士等の免疫研究がある。

また結核菌に関する抗感染力(即ち結核感染実験結果)と抗結核菌増容反応程度とは相互に連行するが故に、甲を以て乙を律し、乙を知つて甲を推定し得るものなることに就ては裕及び藤原(紫郎)博士等の報告がある。

## 豫 備 実 験

### 実験材料

#### 1. 増容反应用均等性結核菌浮游液

増容反応に於ては凝集反応等に於けると同様に、均等なる菌浮游液を以てせざれば、到底正確なる成績は期し難い。然るに周知の如く結核菌は互に膠着密集し、個々に離開せしめ難いのであるが、吾々は川村六郎博士及び教室野扒、今牧、鬼東、庄山及び市川博士等の業績を参照し、一時に比較的容易に且つ多量の均等性菌液を作成し得たから、茲に少しく詳記してみよう。

i 菌株：教室の宇野学士が東北帝国大学杉村外科学教室の鈴木千賀志学士から分与せられた人型結核菌ホモゲネ・クルツール。\*

ii 培養法：上記の菌株培養から念の爲一旦 Hohn 氏法に従つて結核菌分離培養法を行つた後、之を微弱酸性(pH=6.8)0.5%葡萄糖、3%グリセリン加寒天斜面培養基に移殖し、約3週間後旺盛に發育した菌苔を以て、微弱酸性(pH=6.8)0.5%葡萄糖、4%グリセリン加肉汁培養基に浮游培養を行い、培養基は何れも37°C 貯蔵中に静置し、以後は4~5週間毎に之を植え継いだ。

iii 前記浮游培養法で3~4週間後旺盛に發育した

\* Torikata, R.: Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. Bern, S. 143. 1917.

\*\*此の御厚志に対しては吾々からも杉村教授及び鈴木学士に衷心感謝の誠を捧げるものである。

結核菌を培養容器の儘 60°C 30分間加熱殺菌。

iv 0.85% 食塩水を以て3回菌体遠心沈澱洗滌を行う。即ち内容約100 ㄖの金属製遠心沈澱壺に菌浮游培養基を入れ、遠心沈澱法で上澄となつた培養基液を捨て去り、壺底の菌渣を毛筆で充分に攪拌しながら徐々に任意量の0.85%食塩水を注加し、1分間3000廻転、30分間遠心沈澱し、再び上澄液を捨てる操作を1回の「菌体遠心沈澱洗滌」とする。

v 次で100°Cの重湯煎中で30分間煮沸する。(Impedin 破却の目的)。

vi 更に0.5%石炭酸加0.85%食塩水(以下カルボール食塩水と略称)を以て2回菌体遠心沈澱洗滌を行う。

vii 菌渣を瑪瑙製乳鉢(又は使い慣をしたる磁製乳鉢にても可)に集め、暴力を加うることなく、約90分間入念に菌塊を磨潰し、各個菌体を分離すべからしめる。

viii カルボール食塩水を以て菌体遠心沈澱洗滌と同一操作の下に、1分間500~600廻転、5分間弱力遠心沈澱法に依つて、上層の肉眼的均等な菌液のみを採り、滅菌脱脂綿層を通過せしめ、沈澱壺底に残存した比較的粗大な菌塊に就ては数回同様の磨潰及び弱力遠心沈澱操作を繰返す。斯くして得た濾過菌液は全く均等性となつて居るものである(此の項藤原清学士の御教示を感謝する)。

ix 上記の均等性濃厚原菌液の一定量を採り、其の1.0cc中に含有する菌量が、1分間3000廻転にて30分間遠心沈澱を行い、鳥潟教授沈澱計の約7度目(1度目=0.0007 cc)となる様に、カルボール食塩水を以て稀釈した菌液は長時間放置しても、菌体の自然沈澱量は僅少であつて、増容反応用に好適である。猶ほ、此の菌液は濃厚原菌液と共に常時氷室に保存し、使用に臨んで毎時よく振盪した。之は約3ヶ月間使用可能である。

上記の均等性菌液作成操作には2~3日を要する。又原菌液作成毎に其の塗抹標本にZiehl-Neelsen氏染色を施して鏡検し、夾雑物の有無並びに諸操作の確實性を検討した。

沈澱計は水銀を用いて厳密に度目を補正し、且つ丁寧に洗滌、乾燥せしめ置きたるものを使用し全部に、一律に前記の均等性7度目菌液の1.0cc宛を配し同時同列に3000廻転、30分間遠心沈澱して得たる菌渣表面が平滑で而も其の菌渣量の実験誤差範囲が0.5度目以下となる迄、実験諸要約を反覆吟味訂正して手技の練

習を重ねたのである。

## 2. 諸臓器圧出液

### i 諸臓器脱血操作

諸臓器圧出液作成に先だち、其の脱血操作を完全に行ふ必要がある。吾々は此の目的に向つて原則的に血管内にカルボール食塩水を灌流せしめた。即ち試験(モルモット)を脊位に固定し、(a)心臓穿刺によつて約4 ㄖを採血し、之を血清検査用に供し、(b)胸骨前面正中線皮膚切開を延長して、腹壁正中線切開を行い、開腹して腹部大動脈を切断、失血死に瀕せしめ、(c)手早く胸骨右縁に沿うて、大血管を損傷せざる様開胸、Péan氏止血鉗子を以て心尖を把持し、先端を予め研磨鈍化した太い注射針(内径0.2cm)を右心室壁へ刺入し、針先を肺動脈内へ挿入した後、10~20 ㄖ注射筒を接続し、暴力によつて肺の細小血管を破裂せしむるが如きことの無い様、徐々に4~5回カルボール食塩水を灌流せしめ、大部分の脱血を了つた後、心肺脈管連絡を損傷せざる儘之を摘出し、引き続き同様灌流洗滌を繰返し、肺組織が灰白色となるに至りて止める。(d)次に下空静脈切断端及び門脈から同様の方法を以て、任意肝葉(胆嚢附膚したものを実験に供した)を選択的に灌流脱血した。(e)脾に出入する血管は既に細く萎縮し、之に注射針を挿入することの困難なる場合が多いので、概に心臓穿刺に用いた普通の静脈内注射器を以て、針を脾門大網附膚線に平行に、被膜下(subkapsulär)に刺入、脾実質が茶褐色となる迄灌流脱血を行つた。(f)骨髓は四肢長骨管から鋭匙を以て採取せるものを其の儘併せて実験に供し、特に脱血操作を施さなかつた。

### ii 臓器圧出液の製法

(i) 前記脱血諸臓器実質から直に、骨髓(0.4~0.6g)脾(0.4~0.6g)、肝(1.0g)及び左右両肺(各1.2~1.5g宛)を秤量し、各々磁製乳鉢に容れ、約半量宛の滅菌海砂を添加し、肉眼的に全く均等なる泥状となる迄、略々同時同宛(約7分間宛)、充分に磨潰し、之に組織1.0gに対しカルボール食塩水を5.0ccの割合で徐々に注入、充分に混合せしめて組織磨潰乳剤を作つた。

肺臓実質採取に當つては、市川博信博士の記載(日本外科宝函 18, 4, 642, 昭16)に準拠した。但し吾々は組織を一夜氷室中に放置することをせず、又胸膜を切除することもしなかつた。

(ii) 従来一般に肝、脾、骨髓其他諸臓器から清澄透明な圧出液を作る為には、此等の組織磨潰乳剤を重

湯煎中で  $56^{\circ}\text{C}$  30分間加熱し遠心沈殿して其の上澄液を採った (例えば鳥瀉高城氏: 日本外科宝函, 18, 2, 407, 昭16)。

然るに庄山省三博士は皮内抗結核菌増容素は  $70^{\circ}\text{C}$  30分間の加熱によつて、其の作用の大部分を喪失するものであることを立証し、又亭坂、小亀博士等は肺を一定時間  $0^{\circ}\text{C}$  以下の氷室に放置すると (其の温度、時間は未定)、其の圧出液を以てする増容反応の発現は著しく阻害される事実を認め、 $1^{\circ}\sim 4^{\circ}\text{C}$  の氷室中に静置すべきことを述べた。

仍て吾々は可及的に生態体温  $37^{\circ}\text{C}$  に近い温度で処理しようと考え、組織磨靡乳剤を  $43^{\circ}\text{C}$  30分間の重湯煎中加温後、3500回転、30分間遠心沈殿すれば、透明な上澄液即ち圧出液を得ることを知った。吾々は此の圧出液を沈殿計に移し、1夜  $1^{\circ}\sim 4^{\circ}\text{C}$  の冷暗所に約15時間静置し、翌朝再び引き続き2回、3500回転、30分間宛遠心沈殿し、最早や同程度の条件では沈殿物を析出せざることを確め、直に之等を血清と共に可検液として増容反応の検査に供した。

以上の加温、遠心沈殿操作は要約を齊一ならしむるため、血清と共に尽く同時同列に処理したことは勿論である。肺圧出液のみは上記の諸操作を経ても猶ほ灰白色蛋白光を呈して居る。

#### 実験第1 血清加熱度の対結核菌増容反応に及ぼす影響

嚙に我々は清澄な臓器圧出液を作成するに際しては  $13^{\circ}\text{C}$  30分間の重湯煎中加温が必要にして且つ充分な操作であることを認め、要約を齊一ならしむるため、血清にも同時同列に、之等の操作を加う可きであることを述べた。併し本実験を進めるに当つて、予め  $56^{\circ}\text{C}$  30分間の加温と  $43^{\circ}\text{C}$  30分間の加温とに差違があるか否かを匡したのである。

モルモット左心穿刺により約7匹の採血を行い、此の血液を30分間室温に放置後、2000回転、20分間の遠心沈殿法によつて分離した血清に就いて実験を行ったのであるが、その結果は第1及び第2表に示す様である。

#### 所 見

血清加温程度を異にすることに因る補体の多寡乃至有無は対結核菌増容反応に影響がない。

此の成績は嚙に上田温良博士がコレラ弧菌増容反応に於て立証した所見とよく一致する。

第1表 血清加熱温度が対結核菌増容反応に及ぼす影響に就て (第2表参照)

モルモット Nr. 4. 早. 体重420g

沈 澱 計 番 号	可 検 血 清		結 核 菌 液 (cc)	菌 渣 各 個 総 和	増 容 率
	加 熱 温 度	用 量 (cc)			
1	カル食	0.2	1.0	7.2	100
2	ポル塩水	0.4	1.0	7.3	
3	加せ	0.2	1.0	8.1	100
4	熱ず	0.4	1.0	8.3	
5	$43^{\circ}\text{C}$ .	0.2	1.0	8.1	99.4
6	30分	0.4	1.0	8.2	
7	$56^{\circ}\text{C}$ .	0.2	1.0	8.0	103.0
8	30分	0.4	1.0	8.4	

第2表 血清加熱温度が対結核菌増容反応に及ぼす影響に就て (4頭平均) 第1表参照)

モルモット 番 号	加熱せず	$43^{\circ}\text{C}$ 30分間	$56^{\circ}\text{C}$ 30分間
Nr. 4	100	99.4	100.0
Nr. 5	100	101.2	101.2
Nr. 6	100	101.2	100.5
Nr. 7	100	99.4	100.0
平 均	100	100.3	100.4

実験第2 健常モルモット静脈血及び動脈血に於ける抗結核菌増容素量の比較

健常モルモット同一個体の頸静脈及び左心の穿刺によつて、各々静脈血及び動脈血を約3cc宛採取し各血清を分離し、同時同列に  $43^{\circ}\text{C}$  30分間重湯煎中で加温したものにつき検査して、第3及び第4表に表示するが如き成績を得た。

#### 所 見

$43^{\circ}\text{C}$  30分間加温血清に於て、静脈血及び動脈血中の抗結核菌増容素含有量には差違を認め得ない。

此の所見に立脚して爾後の諸実験に於ては原則的に試獣への負荷を軽減せしむるため、前血清は頸静脈から採取し、免疫操作を施したる試獣屠殺直後の後血清は便宜上左心穿刺によつて採取した。

第3表 健常モルモット静脈血及び動脈血に於ける抗結核菌増容素量の比較（各血清を同時同列に43℃. 30分間重疊煎加温）。（第4表参照）

モルモット Nr. 11 合 体重520g

沈澱計番号	可検血清		結核菌液 (cc)	菌 渣	増 容 率
	種 別	用 量 (cc)		各 個	
1	カルボール食塩水	0.2	1.0	8.4	16.7
2		0.4	1.0	8.3	
3	静脈血	0.2	1.0	9.1	110.8
4		0.4	1.0	9.4	
5	動脈血	0.2	1.0	9.2	111.4
6		0.4	1.0	9.4	

第4表 健常モルモット静脈血及び動脈血に於ける抗結核菌増容素量の比較（3頭平均）。（第3表参照）

モルモット番号	静 脈 血	動 脈 血
Nr. 11	100	100.5
Nr. 12	100	99.0
Nr. 13	100	101.1
平 均	100	100.2

## 本 実 験

健常モルモットの肺、肝、脾、骨髓及び血液の先天的抗結核菌増容素の含量。

先づ同一条件の下に飼育した健常モルモット15頭の血液、骨髓、脾、肝及び左右両肺に就いて、先天的に保有せられて居る抗結核菌増容素の有無を検査した。

### 実験材料

1. 試 獣：主として体重500瓦内外の健常雄性モルモット

2. 可検液：健常モルモット血清並びに骨髓、脾、肝及び左右両肺の圧出液であるが、何れも前述の製法に準じて作成し、同時同列に43℃ 30分間重疊煎中加温して、その後3回の遠心沈澱操作を経たものである。

3. 均等性結核菌液：既述の方法によつて調製した沈澱計7度目（=約0.0049cc）のものである。

### 実験方法

試獣各個体に就き其の可検液を第5表甲、乙両表に示す様に、正確に各沈澱計に分注し、之に結核菌液1.0

cc宛を添加、沈澱計を1本宛両手に把持し、其の長軸を多少傾斜せしむると共に、其の軸の廻りに廻転することに依つて、内容を充分に攪拌混和せしめ、37℃ 孵籠中に30分間静置、再び内容を充分に攪拌混和せしめて、甲、乙2組の沈澱計に各々一定の遠心器を定めて之に装し、各組14本宛同時同列に3000廻転30分間宛遠心沈澱し、直ちに（詳しく言えば強力遠心沈澱直後菌渣の膨脹しない前に\*）、ルーペを用いて菌渣度目を読み、増容率を算出した。

実験結果は第5～第6表及び第1図に示された。

第5表 健常モルモット血清及び諸臓器（圧出液）の示す対結核菌増容率（第6表甲、乙及び第1図参照）

モルモット Nr. 31. 合 体重590g

### 甲 表

沈澱計番号	可 検 液		結核菌液 (cc)	菌 渣 度 目		増 容 率
	種 別	用 量 (cc)		各 個	総 和	
1	カルボール食塩水	0.2	1.0	6.8	13.5	100
2		0.4	1.0	6.7		
3	血清	0.2	1.0	7.2	14.7	108.9
4		0.4	1.0	7.5		
5	骨髓	0.2	1.0	7.9	16.3	120.7
6		0.4	1.0	8.4		
7	脾	0.2	1.0	8.1	16.9	125.2
8		0.4	1.0	8.8		
9	肝	0.2	1.0	8.4	17.3	128.2
10		0.4	1.0	8.9		
11	右肺	0.2	1.0	7.8	16.0	118.5
12		0.4	1.0	8.2		
13	左肺	0.2	1.0	7.8	16.1	119.3
14		0.4	1.0	8.3		

### 所 見

1. 結核菌増容率（即ち増容素量）の大なるものから小なる順に記せば次の如くである。肝（132.6）＞脾（126.1）＞骨髓（122.2）＞右肺＝左肺（118.6）＞血液（111.3）＞カルホル食塩水（100.0）

\* 強力遠心沈澱された菌渣は約12時間以後には自然に多少容積を増大してゐるものである。

乙 表

沈澱計 番号	可 検 液		結 核 菌 液 (cc)	菌 渣 度		増 容 率	
	種 別	用 量 (cc)		各 個	総 和		
1	カルボ ー 食塩水	0.2	1.0	6.9	$\times 3$ 41.4	100	
2		0.6	1.0	6.9			
3	右 肺 圧 出 液	0.2	1.0	8.1	50.2	121.3	100
4		0.2	1.0	8.0			
5		0.4	1.0	8.4			
6		0.4	1.0	8.6			
7		0.6	1.0	8.6			
8		0.6	1.0	8.5			
9	左 肺 圧 出 液	0.2	1.0	7.9	50.5	122.0	100.6
10		0.2	1.0	8.2			
11		0.4	1.0	8.6			
12		0.4	1.0	8.7			
13		0.6	1.0	8.5			
14		0.6	1.0	8.6			

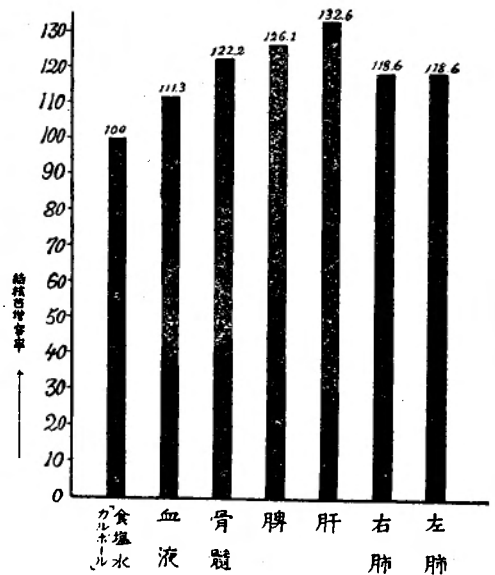
第6表甲 健常モルモットの血液(血清)及び諸臓器(圧出液)が先天性に保有する対結核菌増容素の含量(増容率)(15頭平均) (第5甲表, 第1図参照)

モルモット番号	カルボ ー 食塩水	血液	骨髓	脾	肝	右肺	左肺
31	100	108.9	120.7	125.2	128.2	118.5	119.3
32	100	113.2	122.0	126.4	134.6	117.6	117.6
33	100	114.3	125.5	127.3	132.3	117.4	116.8
34	100	112.4	120.5	126.1	131.1	118.0	117.4
35	100	109.8	120.2	123.3	130.7	116.0	116.6
36	100	112.7	122.5	126.1	135.9	122.5	121.1
37	100	112.1	125.7	127.9	134.3	117.9	118.6
38	100	112.1	127.7	129.1	134.0	117.7	118.4
39	100	107.3	122.5	125.2	131.1	119.2	118.5
40	100	112.7	122.0	127.3	134.7	120.0	119.3
41	100	110.5	122.2	126.8	132.7	119.0	119.6
42	100	112.9	120.6	123.2	131.6	120.6	120.0
43	100	113.7	121.0	125.8	133.1	118.5	117.7
44	100	108.7	120.0	127.8	132.2	118.3	119.1
45	100	108.1	120.6	123.5	133.1	117.6	118.4
平 均	100	111.3	122.2	126.1	132.6	118.6	118.6
(89.8)	100	109.8	113.3	119.1	106.6	106.6	106.6

第6表乙 健常モルモット左右両肺(圧出液)の示す対結核菌増容率(15頭平均) [第5乙表参照]

モルモット番号	カルボ ー 食塩水	右肺圧出液	左肺圧出液
31	100	121.3	122.0
32	100	127.0	127.9
33	100	120.7	121.1
34	100	116.8	117.0
35	100	117.7	117.3
36	100	127.8	128.1
37	100	122.4	122.7
38	100	120.2	119.8
39	100	120.6	121.0
40	100	121.9	122.4
41	100	123.8	123.4
42	100	124.1	125.0
43	100	122.2	123.6
44	100	124.1	123.0
45	100	121.6	121.6
平 均	100	122.1	122.4
	—	100	100.2

第 1 図



2. 更に精密に左右両肺を比較した平均値に於ても右肺(100)≒左肺(100.2)で、其の差違は実験誤差の範囲内にあつて、左、右両肺(圧出液)の示す対結核菌増容率即ち健常肺の増容素含有量は左右相等しいと言

つてよい(第6表乙)。

3. 吾々に依つて初めて検査された健常モルモット諸臓器圧出液及び血液の保有する抗結核菌増容素量は櫛に荒木弘実博士がWright氏法によつて抗黄色葡萄球菌状球菌感染率を指標となし、健常家兎諸臓器圧出液及び血液に就いて行つたオプソニン含有量に関する実験結果と大体よく一致して居る。

即ちオプソニン含有量は肝(1,418)>脾(1,248)>肺(1,130)>骨髓(1,100)>血液(1,008)>食塩水(1.00)の順であつて、吾々の場合と唯々骨髓及び肺の順位が並なだけである。

之は骨髓又は肺の人型結核菌と黄色葡萄球菌とに

対する先天的に保有する抵抗力の相違を示すものか、或は増容素とオプソニンとの自然分布状態を異にする為であるかは、向後の研究に俟たなければならない。

何れにしても健常モルモットの各臓器及び血液は先天的に抗結核菌性抵抗力を有することが増容素の保有量を指標となして数量的に立証され得たのである。

4. 此際肝、脾、骨髓に比し肺組織の含有する先天性の抗結核菌増容素量の僅微なることが注目される。即ち此等の諸臓器組織中で肺の有する結核菌に対する抵抗力は最小であつて、肺は既に先天的に前記の他の組織よりも結核菌感染に冒され易いものと考えねばならぬ。

## 第2報 肺の経気道免疫法に際しての抗原好適量の決定

### 緒 言

本報告に於ては免疫の前処置として一定の抗原を如何なる量に於て経気道的にモルモット(左)肺内へ注入すると、最大量の抗結核菌増容素を其の局所たる(左)肺内に産生せしめ得るかを検した。

#### 実験材料

1. 試験 2. 可検液及び 3. 均等性結核菌液等は第1報本実験に於けるものと同一である。

4. 免疫元：市販結核菌コクテゲン(大阪市鳥瀧免疫研究所製造)。多価性で其の製造出発菌株中には、吾々の使用する増容反応用結核菌株は含まれて居ない。又一聯の実験には同一製造日附のものを、製造日から6ヶ月以内に実験に供する様にした。

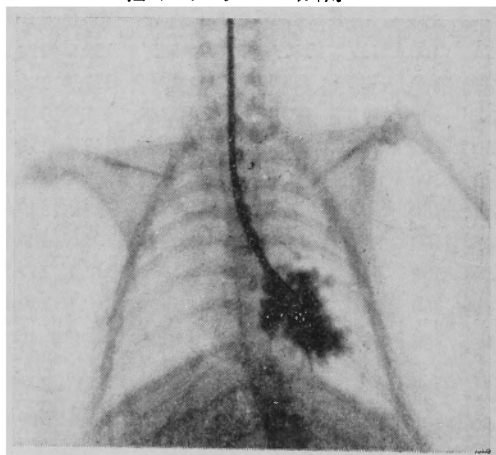
実験方法 試験3頭を以て1群とするA.B.C.D.E.Fの6群を準備し、先づ各試験の頸静脈から採血して血清を分離し、前血清増容率を検し、その後2日を経て経気道的にA群に対しては結核菌コクテゲン0.5cc, B群には同1.0cc, C群には同1.5cc, D群には同1.8cc, E群には同2.0cc 及びF群には2.5ccを何れも左肺へ一回限り注入し、48時間後に屠殺して、左右両肺、肝、脾及び骨髓の各圧出液を作り、その際血清をも分離して、同時同列に対結核菌増容反応を検した。血清及び各種圧出液の製法は凡て第1報記載の如くである。

経気道免疫手技は次の様である。

四肢を以てモルモットを正しく脊位に固定し、項部に頭頸型を挾つた木枕を当て、前頸部を適度に伸展せしめると共に、頭部を完全に門歯を以て固定し、無菌

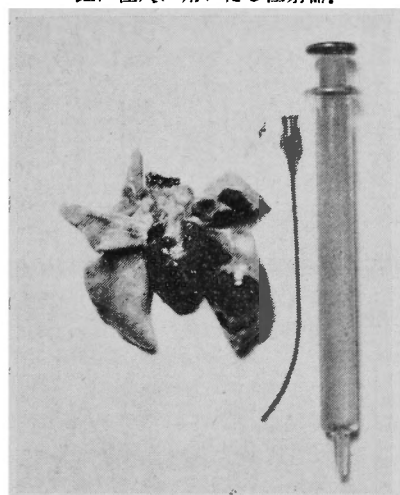
的に約3握長の前頸部正中線皮膚切開を施し、鈍的に気管を露出して、軽くて小さい二爪鋭鉤を以て之を支え、可及的胸骨柄に近く1個の気管輪状軟骨を切断して気管切開を施し、之より予め用意した彎曲注射針を慎重に挿入して、其の針先を気管分岐部を経て左側肺門部気管支内に到達せしめたのを確めた後(此のとき注射筒内へ抵抗なく容易に空気を吸出することが出来る)、体温に温めた市販結核菌コクテゲンの所定量を、1.0ccに就き5分間を要する割合で、極めて徐々に点滴注入した。此の際試験の体軸は約15度傾斜程度に僅かに頭部を高挙し、且つ注入左側を少々下方に傾けた。注入後は皮膚縫合のみを行い、直ちに試験を自由体位に解放した。

第2図甲 モルモット左肺へモルヨドールを経気道的に注入せるレ線像。





第2図乙 モルモット左肺へ墨汁を注入し、30分後屠殺、摘出せる心臓及び左右両肺、竝に注入に用いた注射器。



此の注入用注射針は腰椎穿利用の成る可く太いものを選択し、其の針先切断面が針の長軸と直角になる様に研磨鈍化し、数頭のモルモット屍体を利用し円滑に気管切開部から気管分岐部を経て左肺門部へ滑り込む様に彎曲を与えたもので、之を用いて予め墨汁又はレ線造影剤を肺中へ注入し、練習を重ね注射針を以て毫も肺組織を毀損することなく、而も目的側肺内へ所定免疫元量を可及的平等且つ確実に行き亘り浸潤せしむる様に一定の熟練を積んだものである（第2図参照）。

実験結果は第7及び第8表甲、乙並びに第3図に示された。

第7表 左肺経気道免疫法に於ける抗原好適量の決定（第8表甲及び乙参照）

前処置：市販結核菌コクチゲン0.5mg注入。処置後経過48時間

モルモット 第66号 合 体重630g

甲 表

沈澱計番号	可 検 液		結核菌液 (cc)	菌 渣 度 目		増 容 率
	種 別	用 量 (cc)		各 個	総 和	
1	カルボール食塩水	0.2	1.0	8.5	16.8	100
2		0.4	1.0	8.3		
3	血清	0.2	1.0	9.1	18.7	111.3
4		0.4	1.0	9.6		
5	骨髓	0.2	1.0	9.9	20.5	122.0
6		0.4	1.0	10.6		

7	脾	0.2	1.0	10.3	21.0	125.0	113.0
8		0.4	1.0	10.7			
9	肝	0.2	1.0	10.6	21.8	129.8	117.4
10		0.4	1.0	11.2			
11	右肺	0.2	1.0	9.6	19.5	116.1	105.0
12		0.4	1.0	9.9			
13	左肺	0.2	1.0	9.8	19.8	117.9	106.6
14		0.4	1.0	10.0			

乙 表

沈澱計番号	可 検 液		結核菌液 (cc)	菌 渣 度 目		増 容 率
	種 別	同 量 (cc)		各 個	総 和	
1	カルボール食塩水	0.2	1.0	8.4	(×3) 50.4	100
2		0.6	1.0	8.4		
3	右肺圧出液	0.2	1.0	9.5	59.4	117.9
4		0.2	1.0	9.6		
5		0.4	1.0	9.9		
6		0.4	1.0	10.1		
7		0.6	1.0	10.2		
8		0.6	1.0	10.1		
9	左肺圧出液	0.2	1.0	9.9	60.0	119.0
10		0.2	1.0	9.7		
11		0.4	1.0	10.3		
12		0.4	1.0	10.1		
13		0.6	1.0	10.0		
14		0.6	1.0	10.0		

前血清増容率 対照(カルボール食塩水)：前血清＝17.0；18.8＝100；110.6。故に前血清：後血清＝110.6；111.3＝100；100.6。

第8表甲 左肺経気道免疫法に於ける抗原好適量の決定（注入後48時間目の値、第7表甲及び第6図曲線Ⅲ参照）

抗原量 (cc)	前血清	後血清	骨 髄	脾	肝	右 肺	左 肺
0.5	100	100.6	110.3	113.0	117.4	105.0	106.6
	100	101.2	106.6	111.9	116.7	104.9	105.5
	100	99.8	105.0	109.6	114.8	100.4	104.4
	100	100.5	107.3	111.5	116.3	104.4	105.5

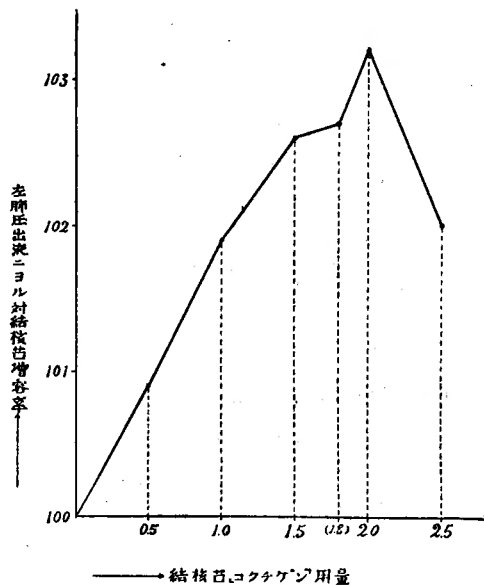
1.0	100	101.7	109.7	109.4	118.9	117.9	105.6
	100	101.3	107.8	112.9	117.4	105.7	107.7
	100	104.9	110.7	112.6	117.5	105.4	108.4
	100	102.6	109.4	113.1	117.9	105.6	107.9
1.5	100	101.7	108.6	110.9	114.3	104.9	106.9
	100	102.4	110.2	112.5	117.4	109.5	112.0
	100	100.4	109.8	111.7	117.3	107.3	109.8
	100	101.5	107.5	111.7	116.3	107.2	109.6
1.8	100	102.2	109.8	111.4	114.2	106.6	109.8
	100	102.9	109.6	109.0	115.6	106.2	109.0
	100	103.0	109.5	108.5	113.9	106.3	108.5
	100	102.7	107.6	109.6	114.6	106.4	104.1
2.0	100	103.7	103.5	107.1	111.1	102.4	105.3
	100	103.9	108.6	107.4	116.3	109.0	112.2
	100	101.7	109.4	105.8	113.6	105.8	109.4
	100	102.1	107.2	106.8	113.7	105.4	109.0
2.5	100	101.2	106.1	107.2	110.4	104.5	106.1
	100	104.1	108.5	108.5	114.1	108.0	110.2
	100	101.4	108.6	109.7	113.6	104.7	107.0
	100	102.2	107.7	108.5	112.7	105.7	107.2

第8表乙 左肺経気道免疫法に於ける抗原好適量の決定 (左右両肺の比較)。(免疫元注入後48時間目の値第7表乙及び第3図参照)

抗原量(蛇)	モルモット番号	右肺圧出液	左肺圧出液
0.5	Nr. 66	100	101.0
	Nr. 67	100	100.8
	Nr. 69	100	100.8
	(平均)	100	100.9
1.0	Nr. 46	100	102.1
	Nr. 48	100	102.0
	Nr. 49	100	101.7
	(平均)	100	101.9
1.5	Nr. 50	100	102.8
	Nr. 51	100	102.4
	Nr. 54	100	102.7
	(平均)	100	102.6
1.8	Nr. 63	100	103.0
	Nr. 64	100	102.9
	Nr. 65	100	102.2
	(平均)	100	102.7

2.0	Nr. 55	100	103.2
	Nr. 56	100	103.3
	Nr. 57	100	103.2
	平均)	100	103.2
2.5	Nr. 59	100	102.0
	Nr. 60	100	101.9
	Nr. 62	100	102.1
	(平均)	100	102.0

第3図 左肺経気道免疫法に於ける抗原好適量の決定 (右肺の所見を100とす) (免疫元注入後48時間目の値) 第8表乙参照)



### 所見及び考察

1. 市販結核菌コクチゲン 0.5, 1.0, 1.5, 1.8, 2.0 及び 2.5cc の各量を以てモルモット左肺に経気道的免疫を施し、一律に48時間後に屠殺の上、各種組織圧出液を以て増容素量を検査したところ、免疫処置後48時間目に於ては何れも免疫左側肺及び血清増容素量のみは一定度正常以上へ上昇したが、無免疫右側肺、肝、脾及び骨髓のそれは一定度正常以下へ下降した。(第8表甲の所見を第6表甲の所見と比較せよ更に第9表を見よ。)

2. 対照右側肺の増容素量の作用を基準 (100) となし、免疫左側肺の増容素量上昇度を検すると、始めは免疫元量の通加と共に、漸次増容素量が上昇したが、免疫元量が 2.0cc を越えて 2.5cc に及ぶと寧ろ却つて一旦上

昇した増容素量は急激に下降した。(第3図)

3. 即ち吾々の実験に供する結核菌コクチゲンでは用量 2.0ccが経気道的免疫法に依りて血液、骨髓、脾、

肝及び右肺に於けるよりも免疫左肺に於てのみ48時間目に最大量の抗結核菌増容素 増容率109.0\*)を産生せしむるに必要な好適量であることが明白となつた。

### 第3報 経気道免疫及び経頸静脈免疫結果の比較 結核免疫元接種方法の実験的基礎

#### 緒 言

第2報に於てモルモット左肺へ経気道免疫法を行い48時間目に最大の抗結核菌増容素量をその左肺内に産生せしむるには、結核菌コクチゲンの 2.0cc が好適量であることの証を得た。本報告に於ては此の好適量を1回限り経気道的に左側肺へ注入して、その後免疫側肺、反対側肺、肝、脾、骨髓及び血清に増強される抗結核菌増容素量の時間的推移を追及し、又同名コクチゲンの同一量を頸静脈内へ注射してその後同様の追及を行い、両者免疫方法が増容素の各種組織内暫定的産生に關し如何なる結果を持ち来すかを比較せんとするものである。此の実験結果如何に依りて皮下注射法と経気道法との効果が判明する訳である。

#### 実験第1 経気道免疫を行つた場合

##### 実験材料

第2報に記載のものと同一である。

##### 実験方法

試験3頭を以て1群とする13群を用い、先づ各試験の頸静脈より約 3.0cc を採血して前血清を検したる後2日を経て、結核菌コクチゲン 2.0cc を経気道的に左肺へ1回限り注入し、第1群はその後12時間で屠殺して血清及び各臓器圧出液を得、第2群以下第13群に至る迄、夫々24, 48, 72, 96, 120時間後、7, 14, 21, 28, 35, 49 及び63日後に、同様の操作の下に血清と各種組織圧出液とを得て、此等を以て対結核菌増容反応を検査した。実験結果は第9表及び第4図に示された如くである。

##### 所 見

1. 免疫左側肺には免疫処置後既に12時間で増容素の増量を惹起したが、24時間後には更に急激に増強して最大値 109.9 に達し、それ以後は漸次減退し、72時間後には免疫直前の正常値 106.6 よりも却つて下降し

第9表 市販結核菌コクチゲン好適量2.0ccを経気道的に左肺へ注入したる後の経過時間と各種組織圧出液の結核菌増容程度との關係 (3頭平均値、第4図参照)

免疫後経過時間 日	前血清 (100)	後血清 —	骨 髓 (109.8)	脾 (113.3)	肝 (119.1)	右 肺 (106.6)	左肺* (106.6)
12時間	100	100.5	110.0	110.3	111.8	105.8	106.9
24	100	101.0	107.8	109.6	113.4	106.1	109.9
48	100	102.1	107.2	106.8	113.7	105.4	109.0
72	100	102.1	104.4	106.2	108.4	103.2	105.5
96	100	103.3	106.6	107.3	113.0	105.8	107.0
120	100	104.1	111.2	114.4	114.2	108.9	109.5
7日	100	104.5	108.5	110.0	116.8	108.1	109.4
14	100	103.0	107.3	106.3	113.9	105.0	105.4
21	100	102.5	107.8	109.3	114.3	104.7	104.9
28	100	102.4	113.7	113.4	115.8	106.7	106.9
35	100	101.4	109.3	113.1	121.5	106.7	107.0
49	100	100.6	110.6	113.2	119.9	106.2	106.0
63	100	100.2	110.2	114.2	118.7	106.5	106.8

\* 此の行 ( ) 内の値は第6表甲に示されたり。

て105.5と言ふ最低値に下り、其の後には再び上昇して5~7日目には第2の山(最大値 109.5)を形成した(第4図)。之は概に教室市川、荻坂両博士の認めた所見と一致するものである。

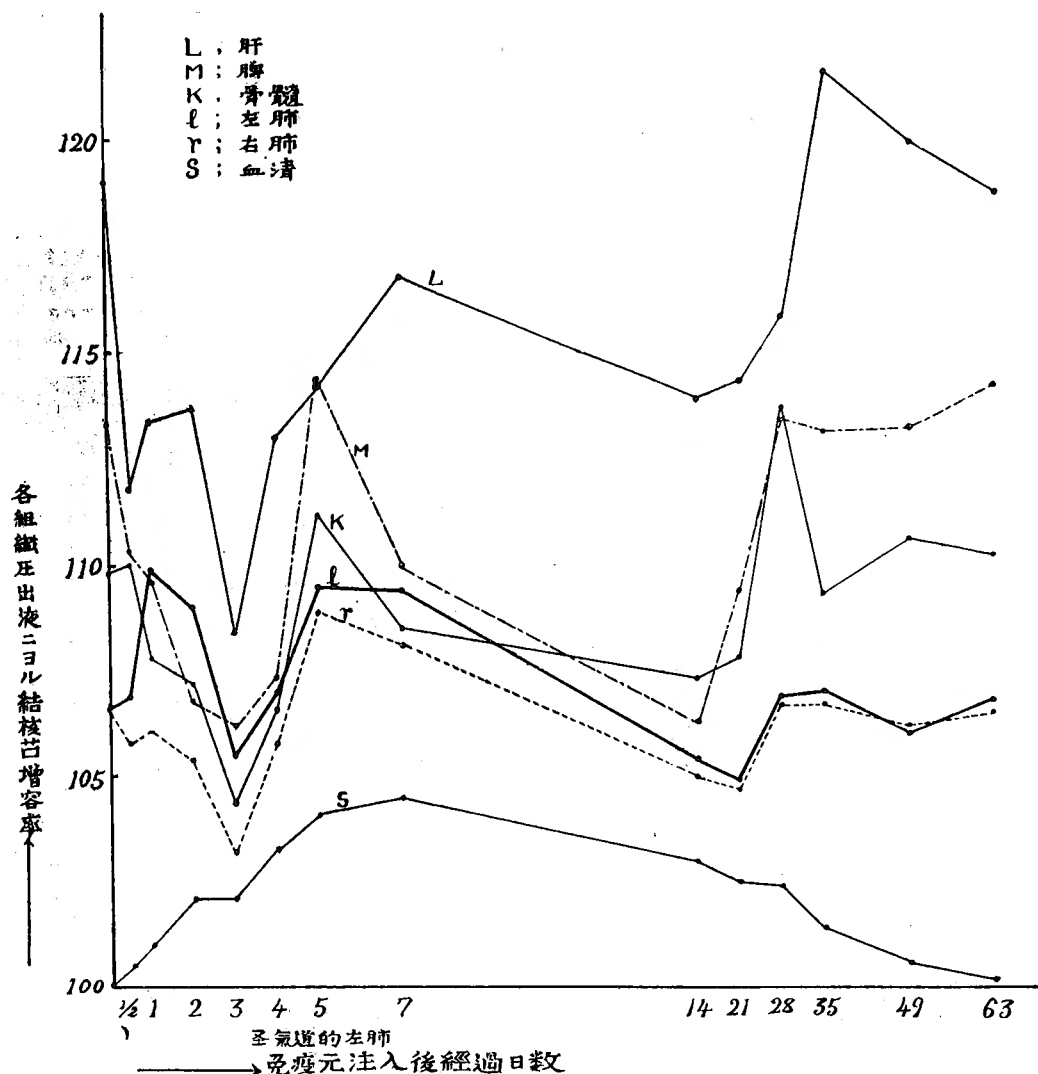
2. 此際無免疫の前処置右肺及び肝、脾、骨髓に於ては、凡て左肺への免疫処置後72時間迄は正常値以下への増容素量の下落を示し以後は上昇して5~7日目には矢張り最上位に到達し、以後再び徐々に下降し、21日目より三度上昇し28日目乃至35日目に最大値を示し、其後漸減して63日後には正常値に復帰した。

更に詳細に述べると左肺の免疫処置後肝は35日目に、脾及び骨髓は28日目に、左右両肺も亦28~35日目に三度目の増容素の増加の山を示して居る(第4図参照)。

3. 血中の暫定的抗体は、初め比較的急速に上昇し

\* 此の際免疫前処置直前の血液(血清)の増容率を100とす。

第4図 市販結核菌コクチゲン2.0ccを経気道的に左肺へ送入せる後に於て各種組織内増容素量の推移  
(前血清に依る結核菌増容率を100とす) (第9表参照)



7日後に最大値(104.5)に達し、以後は漸次比較的緩慢なる歩調を採つて減少し、左肺への免疫処置後63日(=9週間)を経過した時は、前血清:後血清=100:100.2となり、血中暫定的抗体は殆ど全部血中から消退したと見てよい。

血清に就ての是等の所見は、結核菌コクチゲン 2.0ccを経気道的に左肺へ与うる代りに頸静脈内へ直接に注入したる場合と性質上全く同一である(第5図血清の曲線参照)、相互の差は血中暫定的増容素の最大値は

経気道免疫の時は7日目104.5でありしに対し経静脈的免疫の時は7日目106.3でありしことにて単に量的の差に過ぎない。

## 実験第2 経頸静脈免疫を行つた場合

### 実験材料

実験第1のものと同じである。

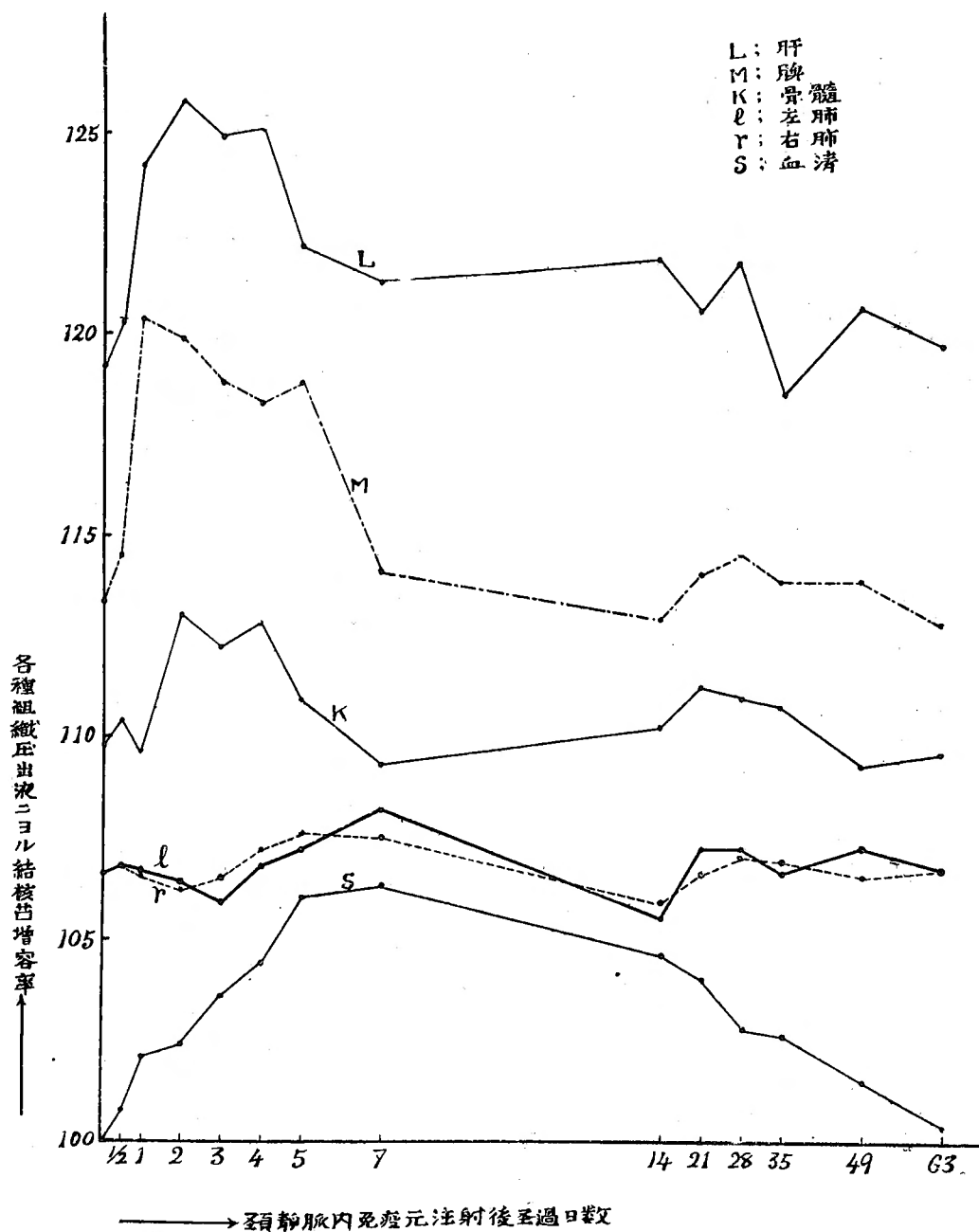
### 実験方法

実験第1に於て経気道的に左肺へ注入したと同一の

結核菌コクテジンの同量を試獣の任意側の頸静脈を露出して静脈腔内へ注射した。この注射より2日前に反

対側頸静脈から約3ccを採血して分離した前血清に就て抗結核菌増容反応を検査して置いた。

第5図 市販結核菌コクテジン2.0ccを頸静脈内へ注射せる後に於ける各種組織内増容素量の推移  
(前血清を以ての結核菌増容率を100とす) (第10表参照)



第10表 市販結核菌コクチゲン2.0ccを頸静脈へ注射せる後経過時日と各種組織圧出液の結核菌増容程度との関係（5頭平均値。第5図参照）

免疫作 成経過時 日	前金 （100）	後血清 ——	骨 髄 （109.8）	脾 （113.3）	肝 （119.1）	右 肺 （106.6）	左 肺 * （106.6）
12時間	100	100.8	110.4	114.5	120.3	106.8	106.8
24ッ	100	102.1	109.6	120.4	124.2	106.6	106.7
48ッ	100	102.4	113.0	119.9	125.8	106.2	106.4
72ッ	100	103.6	112.2	118.8	123.9	106.5	105.9
96ッ	100	104.4	112.8	118.3	125.2	107.2	106.8
120ッ	100	106.0	110.9	118.8	122.2	107.6	107.2
7日	100	106.3	109.3	114.1	121.3	107.5	108.2
14ッ	100	104.6	110.3	112.9	121.7	105.9	105.5
21ッ	100	104.0	111.2	114.0	120.4	106.6	107.2
28ッ	100	102.8	110.9	114.5	121.5	107.0	107.2
35ッ	100	102.6	110.7	113.8	118.2	106.9	106.6
49ッ	100	101.5	109.2	113.8	120.2	106.5	107.2
63ッ	100	100.4	109.5	112.7	119.2	106.7	106.7

\*（ ）内の数字は各組織の正常的抗結核菌増容素含量を標示するものとして第6表甲に示されたり

実験結果は第10表及び第5図に示された。

所 見

1. 免疫処置後、左右両肺ともさしたる増容素量の増加は認められず、5日乃至7日目に於て初めて両側肺の増容素量が何れも僅かに、即ち右肺にては107.6-106.6=1.0及び左肺にては107.2-106.6=0.6だけ上昇した。此際骨髓は110.9-109.8=1.1脾は118.8-113.3=5.5肝は122.2-119.1=3.1の値を示し何れも左右両肺の示した増加程度よりは大きであつた。

2. 此際肝、脾に於ては免疫処置後24~48時間後迄は増容素量が上昇して最高値を示したが、その後は漸減して63日後には正常値に復帰した。骨髓内の増容素量の推移も肝、脾と殆ど全く同一であつたが、免疫元の血中注射後24時間目には僅微（-0.2）ながら正常値以下へ落下しただけの相違を示した。

3. 血清に於ては免疫処置後増容素量は一回も低下することなく漸次に増加し、7日で最高（106.3-100=6.3）に達し、その後は徐々に減量して63日後には前血清：後血清=100：100.4となり、血中暫定抗体は猶ほ多少残存はして居るが、併し殆ど全部血中から消退したものと見做される。血中増容素量の推移は性質上には第9表第4図「コクチゲンを経気道的に左肺へ与へたる場合」と全然同一であることは前文既に述べ

た。

考 察

1. 実験第1に於て経気道的に免疫元を直接左肺内へ注入した際には免疫肺と血中とは当初から増容素が免疫直前の値よりも増強されたが、同一個体の非免疫側肺、肝、脾及び骨髓に於ては、平時即ち左肺への免疫元接種以前から存在して居た先天性の増容素量が却つて24時間目まで一時減弱した。此の有様は免疫元といふ毒素が接種されたる左肺のその局所に於て増容素（抗体）の急速なる増加を必要とせるが為に此等の各種臓器組織細胞が各自先天的に所有して居る抗体の一部を割いてその急速なる必要のある左肺へ寄与したかの観があるものである。

2. 此際血中の増容素は右肺、脾、肝、骨髓中の増容素の一時的減少とは全く異りて左肺に於ける程急速ではないが、兎に角も時日と共に増加向上の一途を辿つて、而して7日目には最大値を示して居る。其の63日目迄の推移は免疫元を頸静脈内へ注入したる場合と質的には（曲線の型は）全然同一である。此の所見は何を意味するか。これは経気道的に左肺内へ接種せられたるコクチゲンの一部が直ちに（経小循環性に）血行中へ進入したる確証である。

3. 軟腎免疫法、内服免疫法、注腸免疫法（鳥瀉、第11報）或は実験的に骨髓内（藤岡、第6報第13表）或いは肝葉の一部被膜下（内藤）又は一側睾丸実質内へ0.5cc位の少量のコクチゲンを注射したる場合（鬼束、第4報）の如きにありては上述の所見と全く趣を異にし、血中の抗体は先づ正常以下へ低下し、2日目頃に低下の程度は最大となり、それより漸次に増加し14日前後に至りて最大増加を示すものなることは既に立証せられたる所である。

4. それ故に某なる免疫的前処置を遂行したる直後より血中の抗体が何等の低下をも示さずして漸次増加の一路を辿り7日目に至りて最大値を示し、以後漸減するが如き所見（第4図及び第5図）を証し得たる時はその免疫的前処置によりて免疫元の全部或は一部が直ちに血行系へ進入せるものなることを標徴するものと考へねばならぬ。是れ蓋し免疫学上の一つの原則的事実である。余等の実験に於て同一同量（2.0cc）のコクチゲンを以てせる7日目の血中最大増容素の値は経気道左肺内接種にては………104.5（第9表）経頸静脈注入にては………106.3（第10表）

にして非常なる差を示し居らず。故に経気道の免疫元接種によりて免疫元の果して幾何%が即時血行中へ進入したか、するかの疑問は更に詳細な研究結果を待つて後に解答せられねばならぬ。

5. 上記の考察に従えば本実験の如く経気道左肺免疫法にては免疫元の一部は左肺へ、他の一部は同時に血中へ進入するものなるが故に肝、脾、骨髓、右肺に於ける正常的抗体含量の一時的減少は毒物の侵入したる左肺及び血行系の二方面が必要とする急速なる抗体増加に順応せるものと考察されるのである。

6. 併し此際抗体の急速なる増加を必要とした左肺は24時間目が増加の極度即ち必要の極度であつて、それ以後は漸減し、3日目にては免疫元接種直前の正常値(106.6)以下へ迄も下降し、最低105.5の値を示し、肝、脾、右肺、骨髓と共に同様の下降状態を示して居るのは果して何を意味するか(第4図、曲線左肺、3日目を見よ)。これは思うに組織中(本実験にては左肺)へ(微生物性)毒物が進入したる時は其部の広義喰細胞が其の生理的作用の発露として、細胞内抗体の急速なる増加を惹起し、それによりて毒物(膠質微粒子)を細胞中へ旺盛に摂取することが出来るに至るものであつて、此の摂取作用は24時間目に最大となり、以後漸減するのが本然の生理作用であることを物語る事実であらう。即ち組織内(詳しく言えば組織細胞の周囲淋巴中)へ注入せられたる毒物は24時間迄の間に細胞内摂取を完了せしめられるので、此の時間以後には細胞間隙淋巴中に浮游する毒物微粒子は最早や存在せざることを意味するものではなからうか\*。而して肝、脾、骨髓、左肺、右肺の抗体含有量が3日目には相一致して正常値以下へ迄も減少したる事実は、此の時期に至れば独り血行系に於てのみ抗体増加の必要あることに順応したものと考察される。それだけでなく細胞の機能が一時急激に増加したる後には反対に正常以下へ一時低下するのは一般生物学的の原則と考えてよいものである。

7. 血中に於ける増容素は免疫元左肺内接種の日より漸次増加し7日目に最大値に達し以後漸減し、9週間目に殆ど正常値(猶ほ且つ稍々大)に復帰したことは何を意味するか。思うに血中へ進入したる毒物が血行系内(動、静脈の内皮細胞内及び血液白血球中の喰

嚥乃至摂取を司る細胞で(此中には遊離したる組織球性細胞をも包含す)に存在する期間中は血行内抗体は正常値以上に増加し居るものにして、其の最大増加が7日目に当り居ることは、此の時日内にありては免疫元としての毒物(膠質微粒子)は未だ全く貪喰乃至摂取され尽さずして、猶ほ未だ血行中に遊離の状態にて存在し得る時期なることを意味するものならんと考察せらる。

一旦組織細胞内へ摂取せられたる免疫元も時日の経過と共に其の細胞を去つて一部は再び血中へ移行し得るものなることに関しては既に論拠となる事実立証せられたり(藤岡十郎, 内藤行雄)。即ち免疫元接種後7日目に全身性(血中及び組織細胞内一般)の喰嚥摂取作用は最大となり、其後約9週間(2ヶ月)にして毒物の消却(消化管外消化)が殆んど完全となり、従つて此の時期(2ヶ月後)に於て始めて接種せられたりし毒物を資材となしたる後天的獲得免疫程度の増強が完成するものと考察されるのである。第63日目に至りて血中暫定的抗体増加が殆んど正常値に復帰したることは注射したりし免疫元の完全消却、従つて後天性免疫獲得の完了を意味するものにして、決してその消失を意味するものではない(此の事は後文に於て立証を示す)。

8. 血中増容素(抗体)の含量が最大値に達したる第7日目は肝組織内にも亦た抗体の顯著の上昇が示され、脾、骨髓、左右両肺にては此の所見は第5日目に現われて居る。これ何を意味するか。此の事実は最初市川博信博士によりて証せられ、次で荻坂直彦博士によりて確認せられたるのみならず、其の意義を血行系に於ける抗体の最大増強に基礎づけられたる全身性の抗菌作用の自働的増強なりとして考察されて居る。余等も亦た此の見解に賛す。

即ち抗体含量の増加している自家の血液を以て灌流せられ居る各種組織の細胞中にも亦た抗体の自働的増加を来すものなることの標徴である。即ち鳥瀉教授の謂われた自家性他働免疫\*\*が各種臓器組織細胞内に於て顕現されたものと考察されるのである。それ故に鳥瀉教授は此の事実をば自家性他働免疫 即ち抗血清免疫の組織細胞内に於ける主働的顕現なりと考察して居られる(曾我頼幸氏論文参照)。

\* 此の時間内で組織細胞が捕捉攝取し満した細胞周囲淋巴内免疫元(膠質微粒子)は淋巴の流れと共に配下淋巴腺から血中へも攝取されて行くものと考えねばならぬ。

\*\*Nakagawa, N., Zeitschr. f. Imm. Orig. Bd. 39. 1924. S. 183.

9. 然るに実験第2に於て頸静脈内へ2.0ccの結核菌コクチゲンを注入した結果(第5図)は、甚だしく此の場合(第4図)と異つて、左右両肺には殆ど増容素(抗体)の発生が認められず、反対に肝、脾及び骨髓に於ては免疫元頸静脈内注射12時間後から抗体の発生が著しかつた。之は免疫元の大部分が空静脈から肺、心を経由し大動脈を経て肝、脾等へ搬ばれたが為に、直接此等臓器の巨噬細胞が自動的に免疫元を血中から捕捉摂取し、それで特殊抗体の24~48時間目に於ける最大産生が起つたが、斯る抗体は時日の経過と共に局所を去つて漸次血中に集積し来り、やはり茲にも全身性の自家性他働免疫が成立して、両肺に於てもその部分的現象として免疫処置後7日目に僅かに抗体(増容素)の上昇を示したるものと考察されるのである。

10. 此際注目されることは頸静脈中へ注入されたコクチゲンは心臓を経て小循環系に入り先づ最初に左右肺へのみ運ばれるものであつて、肝、脾に運ばれるのは肺なる関門を通過してからの後のことである。然るに増容素の増加は肺に発生せずして、却つて肝、脾に発生したのは何を意味するか。

此の所見は即ち肺臓なるものは免疫元を小循環系から摂取することが出来ぬことを物語るものであつて、即ち空静脈血中の免疫元は最初肺以外の組織から摂取されつくし、従つて肺への大循環系に属する動脈(気管支動脈)血中に含有される免疫元の量は非常に微量となつて、小循環、大循環どの路からでも肺は結局血行系からは殆ど免疫元を摂取し得ぬものであることを教えて居るのである。

それ故に免疫元を皮下へ注射しても空静脈系へ入るが故に結果は空静脈内注射と同じことにて斯の如き方法(皮下注射或は静脈内注射)では、肺をして免疫元を摂取せしむることは全く不可能であると考えねばならぬ。即ち免疫元を以て肺に活動性の免疫を賦与発現せしめんと欲するならば、肺をして免疫元を直接に大量に摂取せしめる方法を講ぜねばならぬのである。

11. 血清の最大増容素量はコクチゲンの頸静脈内注射後7日目の方が経気道的接種後7日目の方よりも106.3:104.5=100:98.3の比で大であつた。これは前文既に述べたが如く非常なる相違ではないが、免疫元が注入された組織、正しく言えば免疫元を最大に摂取した組織(血液をも組織として取扱う)中に於てこそ抗体(本研究にては増容素)が最大量に産生せらるべ

きものである。更に之を換言すれば免疫元と称する毒物が侵入した組織中に於てこそ抗体が最大量に集結もし、増産もせらるべきものである(これは一般に攻防に關し常識的にも首肯されることである)。即ち免疫元を血中へ注入すれば血中に於て抗体が最大量に立証され、また免疫元を氣道から肺へ送れば、その一部は瞬間的に血行中へも進入するもので、第7日目に於て直接全部血中へ送つた場合よりも100:98.3の比に於て小ではあつたが、併し顕著の抗体の増加を免疫肺に於てのみならず血中にも惹起した事である。

12. 血液全体を一つの組織として取扱う場合血清を仮に組織の圧出液と同格に取扱う時はコクチゲンを経気道的に左肺へ接種したる場合と、頸静脈内へ注入したる場合とに於て24時間目に於ける組織圧出液の増容素の増加程度を標徴する値は余等の実験結果では下記の如くなるべし。

経氣道左肺接種にては

左肺に於ける増容素の増加は	...109.9-106.6=3.3	第9表
肝	...113.4-119.1=-5.7	
血中	...101.0-100.0=1.0	

経頸静脈接種にては

左肺に於ける増容素の増加は	...106.7-106.6=0.1	第10表
肝	...124.2-119.1=5.1	
血中	...102.1-100.0=2.1	

即ち免疫元と称する細菌毒の直接の侵入に対抗して抗体を増産する能力は本来血液に於けるよりも各種の臓器組織に於ける方が顕著に大なるものたるを知る。是即ち血中の抗体なるものは大部分他の生産母地より血中へ供給せられたるものなりとの立証と表裏相一致する所見である。

また免疫元と称する細菌毒を含有する血液で灌流されて居る間にその細菌毒に対抗する抗体を自家組織細胞の中に増産する能力は肝にありては頗る顕著(5.1)なるに反し。肺にては殆んど零に近きもの(0.1)なることを認める。而もその肺へ経気道的に直接に免疫元が接種せられたる時は肺の組織細胞は顕著に抗体の増産(3.3)を惹起する能力を有するものである。

茲に於てか肺をして後天的に自働性免疫を獲得せしめんと欲するには免疫元の皮下(空静脈内)注射方法の如き従来慣用の免疫方法は全然無効なりと称するも決して過言ではあるまい。

肺は余等の実験結果にて明示されたる通り本来免疫元を摂取して後天的に自働免疫を獲得することが十分



出来る能力を持つて居る臓器であるにも拘らず従来の免疫方法は皮下注射が主であつて、此の能力を有効に利用することに想い至らなかつたので、今日迄の結核免疫に関する学者の努力が何等見るに足る程の成果を

収め得なかつたのではあるまいか。今や肺結核感染予防の目的に向つて従来の結核免疫元接種方法を全廢して新たな方法を講ぜねばならぬ絶対の必要性は突に此処に存する。

#### 第4報 経気道(左)肺免疫モルモットに於て最大同名既往反応を経気道(左)肺注入法によりて誘発せしむるに必要な同名病原物の好適量に就て

### 緒 言

本研究の第2報に於て経気道的(左)肺免疫を行うに當つて、結核菌コクチゲン1回限りの接種に際しては、その2.0ccが(左)肺に於て24時間目に抗結核菌増容素の最大量を増産せしむること、次で第3報に於ては此の免疫元量を以て一方左肺経気道免疫法及び他方頸静脈内注射法を行い、その後に出される抗結核菌増容素量の時間的推移を追及したるに経頸静脈の免疫元注射にては左右肺の抗体増産程度は非常に微弱にして、殆ど零に近く(第10表)、従つて一般慣用の皮下注射法にては肺の抗結核感染力の増加などは絶望的の企図であることを論じた。また此際之等免疫的前処置に統括して臓器組織細胞内乃至血中に現れる抗体は鳥淵教授によりて暫定的抗体と呼ばれるものであつて、之を以て直ちに免疫元乃至は免疫方法の優劣を判断することは不当とされて居る。

各種免疫元乃至各種免疫方法の優劣を比較判定する為には、免疫的前処置を施してから、増産された暫定的抗体が一旦局所及び血中から消退して正常値に復帰する迄、一定期間試験を休養させた後、種々異つた免疫の前処置を施した動物を凡て一律に同一要約の下に、同名菌による感染状態に陥らしめ、之に抗する局所組織乃至は血液の抗体動員能力の大小(即ち組織細胞性乃至<sup>(\*)</sup>流血性の同名既往反応の発現程度)の大小によつて初めて論ぜらるべきものであつて、此の目的に向つて、生菌を以て実験を行うときは菌は不定に増殖し、不定に死滅し乃至は不定の毒力増減を來し、また生菌が外部へ放出する水溶性菌物質(免疫元)の質的量的不統一等によりて実験上の要約を一定し難い憾みがあるから鳥淵名誉教授以来病原物(Materia morbi)として、一定同名菌ワクチン(死菌浮游液とか、更に適當なるは水溶性毒素とか)の微量を血中へ

輸送する方法が主として行われて來たのである。吾々は此処では免疫的操作を反覆繰返したる場合をも併せ窺知し度き目的を以て、病原物としては免疫前処置に使用したと同一の結核菌コクチゲンを用いた。

本報告では斯くして發來する既往反応に於ける產生増容素量と病原物として与えられたるコクチゲンの量との間の量的關係を吟味した。換言すれば最大の同名既往反応を免疫の前処置と同一の方法によりて誘発せしむるに好適なる結核菌コクチゲンの用量を実験的に決定せんとするものである。

### 実験材料

凡て第2報に記載のものと同様である。

### 実験方法

試験任意の3頭を以て1群とするA,B,C,D及びEの5群を準備して、予め各試験の前血清を検して後2日を経て、左肺に対し経気道的に結核菌コクチゲン2.0ccを注入し、其後63日を経過し、最早や局所性にも全身性にも暫定的抗体の殆んど全く消退した時期に(第3報)、A群には0.5cc、B群には1.0cc、C群には1.5cc、D群には2.0cc及びE群には2.5ccの結核菌コクチゲンを再び経気道的に左肺へ注入して、48時間後\*に屠殺し、左・右両肺、肝、脾、骨髓の圧出液及び後血清の増容素量を増容率を以て表示した。

実験結果は第11表及び第6図に示された。

### 所見及び考察

1. 経気道的に病原物として注入された結核菌コクチゲン量が2.0ccなる時に63日以前に経気道的に同名コクチゲンを接種せられたりし左肺の増容素量が最大(110.4)であつて、病原物の用量がそれより小でも、或は大であつても產生増容素量は減少した。恰度組織内暫定的抗体量増加を惹起せしめる免疫元の好適量(第2報)と同一の關係が示された。

\* 24時間後の検査の方が最大產生値を比較するのに更に適するが統一的に48時間後でも大差はない。

第11表 左肺経気道免疫モルモットに於て最大の同名既往反応を発現せしむるに必要な経気道の左肺注入抗原（病原物）好適量の決定（病原物経気道の左肺注入後48時間目の値、第6図参照）

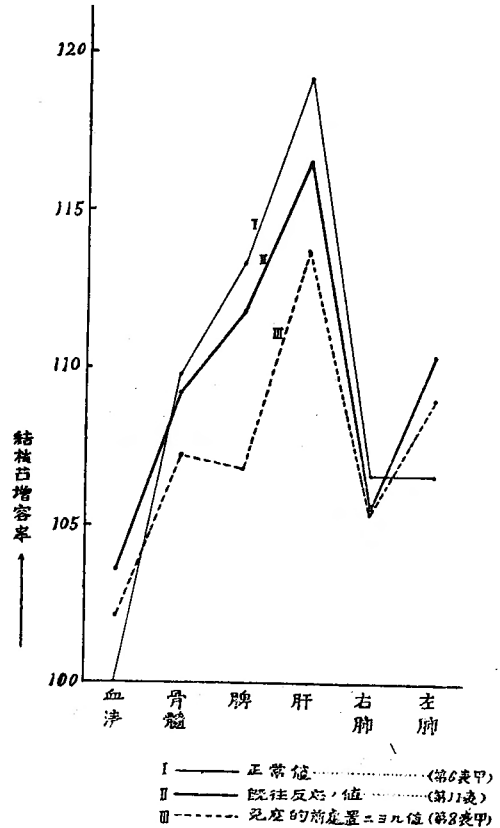
抗原量 (cc)	前血清	後血清	骨 髄	脾	肝	右 肺	左 肺
0.5	100	103.1	107.9	112.0	116.3	107.1	108.6
	100	102.1	108.8	110.8	114.7	104.8	106.8
	100	102.2	109.3	111.4	116.5	108.6	109.3
	100	102.5	108.7	111.4	115.8	106.8	108.2
1.0	100	103.1	109.2	110.6	115.4	103.8	105.2
	100	104.7	108.8	117.3	117.4	106.6	108.1
	100	104.9	109.8	114.0	117.5	108.4	113.3
	100	104.2	109.3	112.3	116.8	106.3	108.9
1.5	100	106.0	108.1	109.5	114.5	105.2	106.7
	100	103.5	106.8	108.7	116.4	104.8	108.0
	100	103.0	108.6	107.2	114.9	104.4	109.0
	100	104.2	107.8	108.5	115.3	104.8	108.2
2.0	100	102.8	108.7	111.0	116.1	106.6	110.2
	100	104.3	109.7	113.0	115.7	105.1	111.0
	100	103.8	109.3	111.4	117.6	105.2	110.0
	100	103.6	109.2	111.8	116.5	105.6	110.4
2.5	100	105.2	110.4	111.1	116.3	107.1	110.4
	100	103.2	109.3	109.3	112.6	105.3	108.6
	100	103.4	107.6	109.7	112.4	106.2	109.7
	100	103.9	109.1	110.0	113.8	106.2	109.6

此のことは、一度免疫操作を受けた細胞が後日の感染に当つて抗体を産生するに際しては、病原物の量が余りに小でありても、余りに大でありても免疫的前処置の効果が鮮明に顕現され得ぬことを示すもので、従つて実験を要せずして単に常識的にでも首肯され得ることではあるが、仮令免疫的前処置を行つて居ても感染程度が過大であれば、必ずしも安心の出来ないこと即ち抗菌力の増加程度が却つて減少することの学術的基礎が示されたものである。

2. 又此の事実は経気道的に免疫元を左肺へ注入することによりて免疫されたりし個体に対して後日経気道的に病原物を同一左肺へ注入することによりて、既往反応を誘発せんと欲する場合には病原物の好適量を使用し、抗体動員能力の有らん限りを發揮せしめて論ず可きものであることを示して居るものである。

従来局所組織性既往反応の研究には以前に免疫前処置を施したりし組織をば其儘として之に触れず、其他

第6図 左肺経気道免疫モルモットに於ける経気道の誘発同名既往反応（市販結核菌コクチゲン好適量、2.0ccを病原物として経気道的に左肺注入後48時間目の値）（第11表、第6表甲及び第8表甲参照）



の任意の組織或は血行中へ一定微量の病原物質を接種し、以て過去に於て免疫前処置を受けたりし組織細胞が其際如何にそれに対して反応するかを検するを以て正規とされて居つたが、肺に関しても亦た今後この実験をも対比す可きである。此の研究方針によりて既往反応にては果して短時間内に大量の抗体が以前の免疫局所組織中に産生されるか否かを吟味することが出来るのである。

3. 兎に角上述の実験結果によつても亦た63日以前に経気道的免疫前処置を施されて居つた左肺に対して再び同名の病原物がその左肺に直接に接触すると63日以前よりも  $109.0 : 110.4 = 100 : 101.28$  の比に於て、或は1.4の増容率の最大増加を以てその左肺が増容率の増産を惹起するものであることが立証された。

4. 此際経気道免疫左肺へ同名病原物を侵入せしめたる後48時間目を基準とする最大動員増容素量の産生に必要なし同名病原物（結核菌コクチゲン）の好適量 2.0cc にて左肺と同時に他の組織が正常値以上に増殖したる増容素の値は下の如くになった。

左肺にては110.4で正常値は106.6なるを以て 3.8の増加				
右肺	105.6	106.6	1.0の減少	
肝	116.5	119.1	2.6の減少	
脾	111.8	113.3	1.5の減少	
骨髓	109.2	109.8	0.6の減少	
血液	103.6	100.0	3.6の増加	

〔第11表2.0 cc 下の値〕〔第9表( )内の値〕〔結核菌増容率増減度〕

5. 此の所見によりても亦た病原物として経気道的に左肺へ送り入れたる結核菌コクチゲン 2.0cc の一部は即時に血行系へ進入したるものなることを認識せしめる。経気道免疫操作として健常モルモットに対し同名コクチゲン 2.0cc を左肺へ送り入れた際には増容素の増加程度は48時間基準で血中には2.1 左肺には2.4であつた（第9表参照）。それ故に其の値を引き去れば後天性免疫の獲得程度が数字的に示されるであらう。即ち既往反応性の抗体産生増加、換言すれば後天的に獲得せる免疫程度の変の数字的標示は、血中には1.5 左肺にては 1.4 を以て示され而々殆ど同程度に発現せるを認める。

6. 此際肝、脾、骨髓等では増容素の正常以下への減少を来したのは何故であるか。此の点に関しては結核菌コクチゲン 2.0cc を経気道的に63日以前に第1回目に左肺へ送りたる時と、63日後に第2回目に再び同一左肺へ送りたる時と及び健常モルモット頸静脈内へ送りたる時に於ける各種組織内増容素の24或は48時間目に於ける正常以上の増加程度を対比するを要する。即ち下記の通りである。

此の所見対比に依りて注目されることは第2回目の免疫元経気道左肺注入ではその肺と血液とに於ける抗結核菌増容素の正常値以上の増加は殆んど同一程度（3.8及び3.6）であつて且つ第1回の時よりも第2回目の増加の程度は顕著（1.4乃至1.5 に大である）に対して、肝、脾、骨髓等の増容素の正常以下への減少程度は第1回の時よりも第2回の方が明白に小であつて、半減以下へも減少して居ることである。之は何を意味するか。是即ち第1回の免疫元注入によつて其側の（左）肺と血行系とが殆んど均等の後天的自動的免疫を

組織の種類	経気道性コクチゲン左肺注入		既に既往の反増加	コクチゲンを健常モルモットへ第1回頸静脈注射後48時間目の増加
	第1回48時間目の増加	第2回48時間目の増加		
左肺	2.4	3.8	1.4	-0.2
右肺	-1.2	-1.0	0.2	-0.4
肝	-5.4	-2.6	2.8	6.7
脾	-6.5	-1.5	5.0	6.6
骨髓	-2.6	-0.6	2.0	5.2
血液	2.1	3.6	1.5	2.4

〔第9表\*〕

〔前出〕

〔第10表\*〕

\* 48時間目の値より免疫直前の値を引き去りしもの。

獲得したるが為に、第2回目に免疫元としての細菌毒素（結核菌コクチゲン）が左肺へ注入せられ、そこから毒素の一部が即時に血行系へ進入しても、それに対処する抗体の増産は左肺と血行系とにて自動的に第1回の時よりも多量に増産する能力を各自新たに獲得して居るので左肺及び血行系が抗体の増加を必要とする急に應ずるが為に肝、脾、骨髓等が自家の先天性に享有して居る正常の抗体量を其の方面へ分割寄与する量が第1回の場合よりも微量で事足りることを示現して居ると考察されるのである。即ち上述の所見は左肺と血行系とが同時に後天的自動免疫を獲得したる確証の一つと考えねばならぬものである。

此の際右肺だけが正常以下へ抗体量を喪失したる量は第1回は-1.2で第2回は-1.0で、第2回目の減少程度が他の臓器（肝、脾、骨髓）に於けるが如く半減以下の如くに顕著でないのは肺が血行系から免疫元を摂取して活動性免疫を獲得する能力が如何に微弱（各種組織中最微弱）なるかを示して余りある所見である。

7. 同名のコクチゲンの同一量（2.0cc）が頸静脈内へ送られた後、それが最初に左右両肺のみを通過したるに拘らず、肺からは摂取されたる免疫学的の証拠は無くして却つて肝、脾、骨髓等が旺盛にそれを血中から捕捉摂取した証左として此等の臓器組織圧出液中には既に24時間目～48時間目に最大の増容素の増加を示し、その程度は血中に於ける増容素増加率よりも顕著に大であつた（第5図をも参照）。

然るに経気道的に免疫元を左肺へ送入する時は、其の一部分は即時に血行系へ移行するものであるとの確証があるにも拘らず第1回目にても第2回目にても肝、脾、骨髓等が経左肺的に血中から免疫元を捕捉摂

取したる証拠として此等臓器内の増容素が増産される筈であるのに、その所見は無くして、反対に第1回でも第2回でも正常値以下へ増容素の減少を来して居るのは抑も何故であるか。此の理由は（左 肺へ進入したる免疫元が血行系へ移行する分量が微量であるが為に免疫元は血行系内にてのみ摂取し尽され、肝、脾、骨髓等の組織細胞が血行系から捕捉するに及ばざりしものか、或は免疫元の侵入を受けたる（左 肺と血行系との二方面に於て急速大量の増容素（抗体）を必要とするが為に流血中に免疫元（膠質微粒子）が浮游して居つても肝、脾等がそれを捕捉せずして、急を要する方面（左肺と血行系と）へ先づ自家所有の正常値抗体増容素量の一部を分割寄与したことに帰するものであらう。

先天的の正常抗体含量が急速に墜落したる此等臓器（肝、脾、骨髓等）にては血中の免疫元物質を捕捉摂取する能力も亦た急速に墜落すべきは勿論である。それ故に第1回及び第2回の経気道の左肺内コクチゲン送入後左肺内にも血中にも殆んど同一程度の増容素の増加を示したことは決して左肺の摂取したるコクチゲンと左肺より即時に血行系へ移行したるコクチゲンは殆んど同一量であることを意味するものではなくして、左肺の増容素はその組織細胞が全部主動的に生成したるものであるが、血中に立証される増容素は血行系の細胞自身が自働的に生成したるものと、増容素生産母地としての左肺から早く既に24~48時間中に血中へ供給されたるものとの総和を意味するものと考へねばならぬ。是等の分析的の所見考察は黄色葡萄球菌感染防止作用を指標とし（山田評吉博士第6報189頁、第7報207—208頁）或は骨髓免疫の研究に於て（藤岡十郎博士、第6報、第13表）詳述されて居る所である。

8. 既往反応の研究によりて血中の抗体含量が正常値に復歸したることは決して後天的に免疫を獲得して居らぬとか或はそれを喪失したとかの反証ではないことが明白となつた。その有無は異名乃至同名の既往反応によりて確証されるものである。

既往反応には局所組織性と全身血行性との2種がある。本研究にては同一個体に就て同時に左肺組織性既往反応と全身血行性既往反応とが立証されたものである。

9. 免疫前処置を受けて居ない個体に免疫元を接種したる場合に、それに引続き局所組織内又は血中に発現する抗体を暫定的抗体と称し、免疫的前処置を受けたりし個体に就て同様の抗体増産が惹起されると、それを動員抗体と呼んで居るが、両者は本来同一の現象であつて、自家の現に享有して居る自働免疫程度と接種されたる病原物（免疫元）との相互關係に基いて24~48時間内外で局所組織性にも全身血行性にも発現するものである。

10. それ故に例へば病原物の侵入あるか否かに関して論ずる場合に、血中の抗体が正常値よりも墜落して居るか、或は上昇して居る時は其の個体は病原物の侵入を蒙つて居るものと考へねばならぬ。此際抗体値の正常以上の増加そのものは新たな免疫獲得に向ひつつある一つの機転であるけれども、既に獲得されたる免疫そのものではないのであつて病原物の侵入直前にその個体の現に享有して居る免疫程度（先天性でも、後天性でも）の病原物侵入に対する反応でこそある。

此反応（即ち血中抗体の正常以上の増加）が立証されて居る間は病原物の消化管外消化が未だ全く完了せぬ証左であり、此の反応が消失して血中抗体が正常値に復歸したる時にこそ、病原物の体内破却が完了したることを意味し、同時に後天的の免疫獲得程度が最高度に達成されたことを意味するものと考察されるのである。此の時期は侵入したる病原物（免疫元）の量や質にも關係すべきは勿論であるが本研究の結果及び教室先人（殊に永井亮二博士）の報告に依れば大略2ヶ月にて後天的免疫獲得程度の最大値に達するものと考察される。既に立証された様に此の時期（本研究では免疫元送入後63日）には血中抗体（増容素）は殆んど正常値に復歸（猶ほ多少上昇せり）して居るのであるが、蓋し此時こそ後天性免疫獲得程度の最頂点に達したる時であらう。

上述の認識に到達するには所謂『感染試験』の所見によりても可能であるが、各種組織液の抗菌力を一つの連続したる量として数字的曲線的に標示する研究方法（鳥瀉教室）と両々相対つて要するものである。此の両者の關聯性（同格性）に就ては緒言に述べたるが如く既に十分なるものである。